

澳大利亚登记药品注册申报的概况研究

孙 昱

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 对澳大利亚政府卫生部治疗用品管理部门 (TGA) 的登记药品注册申报制度和证据要求进行梳理, 阐述了澳大利亚补充药品的监管模式, 并对《支持登记补充药品适应症所需证据的指南》《经评估登记药品的证据指南》的关键信息进行分析。TGA 登记药品、经评估登记药品属于简化注册的申报程序, 基于“许可成分清单”“许可适应症清单”进行申报。TGA 将适应症按风险程度的高低划分为3个级别, 其中低风险和中级风险适应症分别对应登记药品和经评估登记药品。对于经评估登记药品的仿制药 L (A) 1 申请途径, 可考虑借鉴该方式为中级风险适应症中药非处方药 (OTC) 品种的仿制提供支持。对于经评估登记药品的新药 L (A) 3 申请途径, 可考虑借鉴该方式为中级风险适应症中药新药的简化申请提供支持, 此类申请路径有可能为无特定适应症的证候类中药或民族药提供支持。

关键词: 登记药品; 经评估登记药品; 补充药品; 许可成分; 许可适应症; 证据要求

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 07-1216-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.003

Overview of listed medicines registration in Australia

SUN Yu

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The listed medicine registration system and evidence requirements of Therapeutic Goods Administration (TGA) were sorts out, and the regulatory model for complementary medicines in Australia, and analyses key information in the "guidelines on the evidence required to support indications for listed complementary medicines" and "assessed listed medicines evidence guidelines". TGA listed medicines and assessed listed medicines are simplified registration procedures, and are submitted based on the "Permissible Ingredient List" and "Permissible Indication List". TGA divides the indications into three levels according to the degree of risk, and the low-risk and intermediate-risk indications correspond to listed medicines and assessed listed medicines. For the generic drug application L(A)1 of the assessed listed medicines, it may be considered to provide support for the imitation of the OTC traditional Chinese medicine (TCM) with intermediate-risk indications. For the new drug application L(A)3 of the assessed listed medicines, consider using this method to support the simplified application of new TCM with intermediate-risk indications. It is particularly informative that the application path can provide support for TCM or ethnopharmaceuticals without specific indication.

Key words: listed medicine; assessed listed medicine; complementary medicine; permissible indication; permissible ingredient; evidence requirement

澳大利亚政府卫生部治疗用品管理部门 (Australian Government Department of Health, Therapeutic Goods Administration, TGA) 将药物体系分为处方药、非处方 (OTC) 药、补充药品 (complementary medicines)。在澳大利亚合法上市的治疗用品均应收录于澳大利亚治疗用品注册簿 (Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG)。在澳大利亚获准供应的药品均显示

ARTG 编号, 该编号以“AUST”开头, 后跟“R”“L”或“L(A)”。基于治疗风险, TGA 将药品上市渠道分为登记和注册两种。较低风险的药品可以通过登记的方式进入 ARTG, 称为登记类药品 (listed medicines), 该类药品又分为未经 TGA 评估疗效的“登记药品”, 说明书上的药品编号为“AUST L”; 经 TGA 评估疗效的“经评估登记药品” (assessed listed medicines), 说明书上的药品编号为“AUST

收稿日期: 2020-02-28

第一作者: 孙昱, 女, 博士, 主要从事药品审评工作。E-mail: sunyu_amber@126.com

L(A)”。高风险药品必须通过注册方式进入 ARTG,称为“注册药品”(registered medicines),说明书上的药品编号为“AUST R”。登记类药品(登记药品和经评估登记药品)包括一些 OTC 药和大多数补充药品,不包括处方药。注册药品包括所有的处方药、大部分的 OTC 药,以及一些补充药品。

本文对 TGA 的补充药品监管模式、登记药品的注册申报制度及申报资料的相关证据要求进行了研究,阐述了澳大利亚补充药品的监管模式,包括 TGA 补充药品的 3 级监管框架及要求,其特点为基于风险的适应症分级。此外,对《支持登记补充药品适应症所需证据的指南》《经评估登记药品的证据指南》的关键信息进行分析。通过了解 TGA 登记药品及经评估登记药品的监管模式,一方面为药品在澳大利亚的注册申报提供基础信息,有助于中药国际化;另一方面期望通过对 TGA 药品监管模式的借鉴,为无特定适应症的证候类中药或民族药的新药申请提供新思路,并为中药 OTC 品种的仿制申请提供借鉴。

1 澳大利亚补充药品的监管模式

1.1 补充药品的 3 级监管框架及要求

中药或草药属于补充药品。补充药品包含 3 种上市途径:登记补充药品、经评估的登记补充药品、注册补充药品^[1-2]。3 种类型补充药品的监管要求见表 1^[3-6]。补充药品基于风险的 3 级监管框架:(1)申请人经过自我认证,提供证据证明其符合所有的法律要求后,低风险药品(登记药品)得以进入 ARTG。(2)申请人对产品质量和安全性进行自我认证,并经过 TGA 对药物疗效的上市前评估,中级风险药品(经评估的登记药品)得以进入 ARTG。(3) TGA 对质量、安全性和疗效进行全面的上市前评估后,高风险药品(注册药品)得以进入 ARTG。表 1 中“*”指经评估登记药品的疗效评估需提供高质量科学证据,如仅具有动物研究,或使用传统数据支持的适应症产品则不能获批;“**”指“经 TGA 评估”的符号或声明表明, TGA 已评估了该药品的适应症,并发现有科学依据,即说明 TGA 对该药品进行了“疗效”评估。

表 1 3 种情形补充药品的监管要求

Table 1 Regulatory requirements for complementary drugs in three scenarios

项目	登记药品	经评估登记药品	注册药品
ARTG/AUST 编号	AUST L	AUST L(A)	AUST R
上市前是否经 TGA 评估疗效	否	是	是
上市前提供证据进行自我认证的部分	质量、安全性、疗效	质量、安全性	无
上市前 TGA 是否对成品、说明书进行评估	否	仅评估成品、说明书的疗效部分	是
配方	只能从“许可成分清单” ^[4] 中选择,且成分不得收录于“毒药标准” ^[5] 。	只能从“许可成分清单”中选择,且成分不得收录于“毒药标准”。	成分在上市前评估,可使用任何补充药品成分,即可选自“许可成分清单”和(或)“毒药标准”,且未收录于“毒药标准”附表 4.8 或 9。
适应症(可治疗的情况)	只能从“许可适应症清单” ^[6] 中选择	适应症在上市前进行评估*,且至少具有一种中级风险适应症,还可能包括低风险适应症	适应症在上市前进行评估,可能包含高、中、低风险的适应症
制造要求	符合 GMP 要求	符合 GMP 要求,产品不得要求无菌	符合 GMP 要求
上市后合规检查	可选择产品进行随机或有针对性的检查,可能包括检查证据	可选择产品进行随机或有针对性的检查,通常上市后不再评估疗效证据	可选择产品进行上市后检查,例如有安全隐患的情况
是否需在医师指导下使用	否	否	部分需要
是否能在说明书中显示“经 TGA 评估”(TGA assessed)的符号或声明** ^[7]	否	是	是,对于注册的补充药品

1.2 基于风险的适应症分级

TGA 将适应症根据风险级别分为3级,见表2^[2,7]。表2中“*”指受限的描述是指对严重疾病、病况或缺陷的任何明示或暗示的提及。在广告引用受限描述之前,需要事先获得TGA批准。

1.3 “许可成分清单”的制定考虑^[8]

在将某种成分用于登记类药品之前,TGA会考察该成分的质量和安全性,且不对该成分在产品中的疗效进行评估。在评估成分的质量时,TGA考虑的方面包括成分的组成(成分及其纯度)、成分的稳定性(成分在特定温度下保持稳定的持续时间——用于确定保质期和存储温度)。在考察成分的安全性时,则评估以下内容:使用历史、生物活性(成分

如何与体内系统相互作用)、该成分有害的可能性(基于已有的公开证据)、已报告的不良反应。

2 支持登记补充药品适应症所需证据的指南(以下简称“证据指南”)^[9]

2.1 登记药品的适应症分类

登记补充药品适应症均应从“许可适应症清单”中选择,该适应症清单中收录的均为低风险适应症。TGA 将这些低风险适应症分为传统适应症、科学适应症,并将传统或科学适应症进一步分为两个亚型,即非特异性适应症(一般适应症)、特定适应症。登记药品的非特异性适应症(科学或传统)示例见表3,登记药品的特定适应症(科学或传统)示例见表4。

表2 基于风险的适应症分类

Table 2 Risk-based indication classification

低风险	中级风险	高风险
<p>可包含: 增进健康; 健康维护; 预防饮食缺乏; 非严重疾病、缺陷或伤害。</p> <p>不得包含: 提及或暗示预防、减轻或治愈任何情形的疾病、缺陷或伤害; 包含禁止的描述; 包含受限的描述; 收录于不允许的适应症清单。</p>	<p>可包含: 指预防、治愈或减轻非严重疾病、缺陷或伤害(例如预防肌肉痉挛、减轻轻度皮炎、预防唇疱疹); 受限的描述*(即严重疾病,例如减少耳鸣症状、缓解类风湿关节炎症状(如炎症和疼痛)、减轻胃食管反流病的症状)。</p> <p>不得包含: 提及预防、治愈或减轻受限的描述(即严重疾病); 包含禁止的描述。</p>	<p>可包含: 预防、缓解或治愈严重疾病、缺陷或伤害(即受限的描述)。</p> <p>不得包含: 包含禁止的描述。</p>

表3 登记药品的非特异性适应症(科学或传统)示例

Table 3 Examples of non-specific indications (scientific or traditional) for listed medicines

健康益处	健康益处的定义	适应症示例
健康维护	物质在人体生长、发育和正常功能中的正常生理作用。	保持整体健康; 传统印度草药疗法用于维持或支持健康消化。
缓解一般症状	与具体适应症无关的症状。	减少或减轻皮肤发红; 传统中医药用于缓解肌肉疼痛。
普通营养补充剂(仅用于科学适应症)	补充维生素、矿物质或其他必不可少的营养素,这些物质暗示了对健康的总体益处,例如保持良好的健康状况。 注意:要对指定的维生素或矿物质进行补充声称,产品必须提供该维生素或矿物质的建议摄入量(RDI)的至少25%。	维持或支持体内钙水平

2.2 传统适应症证据要求

2.2.1 传统适应症证据的一般要求 传统的适应症证据需要证明该药物或药物中的相关成分在特定传统中具有用于特定治疗目的的重要使用历史。须持有书面证明,证明药物或其有效成分已按传统

使用了至少3代(至少75年)。对于许多传统药物,很少有关于药物作用或药物功效的可量化科学研究、科学评估或审查。用传统用途的证据来支持对功效、作用机制或潜在生理过程的科学声称是不合适的,因为这些都得到科学证据的支持。

表4 登记药品的特定适应症(科学或传统)示例

Table 4 Examples of specific indications (scientific or traditional) for listed medicines

健康益处	健康益处的定义	适应症示例
增进健康	营养物质和其他物质对人体超出正常生长、发育和功能的生理和心理状态的特定有益作用。	帮助促进血液循环到身体周围区域(腿、手和脚); 传统西方草药用于促进健康消化。
减少特定适应症、症状或离散事件的发生或发生频率	减少特定的、非严重的疾病或失调的发生。	帮助减少医学诊断的肠易激综合症症状的发生; 传统澳大利亚本土医学用于减少腹胀的发生。
与特定适应症相关症状的管理或缓解	减少特定疾病相关症状的频率、持续时间和(或)严重性。 生活质量得到改善,而无法解决潜在的非严重疾病或紊乱。	缓解花粉症; 传统西方草药用于缓解消化不良/消化不良症状。 增强/改善/促进/增加排便的规律性; 传统西方草药用于减少轻微的关节炎/骨关节炎症状。
与特定治疗益处相关的补充适应症(仅用于科学适应症)	如果补充适应症与特定治疗益处相关,需要其他科学证据(为该营养提供25%的RDI要求)。	支持骨骼中钙的吸收以增强骨骼强度; 增加人体对镁的利用,有助于减少肌肉痉挛的发生。

确定药物或活性成分具有已确定的使用传统时应考虑:药物或有效成分的使用时间、治疗用途、使用的连续性、使用的地理范围、该药物在公认传统医学证据来源中的使用记录。

2.2.2 支持传统适应症的主要证据来源 本草、官方药典、专著、来自各种国际监管机构的出版物、与传统范式有关的文本、公认的循证参考文献。在“证据指南”的附录3列出了国际认可的专著包括《E委员会草药专论(扩展版)》(Herbal Medicine — Expanded Commission E monographs)、《植物药药用专论》(Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs)、《精选药用植物专论(卷1)》(Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol 1);国际认可的药典包括《英国草药典》(British Herbal Pharmacopoeia, BHP)、《欧洲药典》(European Pharmacopoeia, EP)、《马丁代尔药典》(Martindale: the Extra Pharmacopoeia)、《英国制药法典》(The British Pharmaceutical Codex, BPC)、《英国药典》(The British Pharmacopoeia, BP)、《美国药典和国家处方集》(The United States Pharmacopoeia and National Formulary, USP-NF)、《中国药典》一部。

2.2.3 评估证据与传统适应症的相关性 确保传统适应症的证据与药物具有可比性:处方、制备方法、剂量、使用条件(给药途径、使用频率和持续时间、目标人群和风险)。

通常,如果在制备方法上没有相关差异,并且药物具有相同的预期目的,剂量和给药途径相同,则可以认为活性成分足够相同。包括剂型已修改为现代剂型(例如胶囊剂或片剂)的传统药物,且其适应症、剂量和给药方法均基于传统知识。

当证据与草药有关时,物种(和亚种,如适用)、

药用部位和给药途径应与证据中所述相同。证据中描述的制备和加工方法、等效干质量和活性成分的剂量应与药物中的一致。传统的制备方法包括:整个生物体或特定部位(叶、根、子实体等)的使用;新鲜、干燥或用酒精、蜂蜜或糖腌制;对原料加压产生的提取物;水提取物,如输液、汤剂和糖浆;乙醇提取物,如酊剂;甘油提取物;醋基提取物;油、油脂或基于脂肪的输液;蜂蜡膏和药膏。

对于传统成分或药物在其成分构成上,与作为其适应症基础的传统药物相比发生了显著改变的情况,可能需要进一步的信息来证明这种改变是合理的,以便证实其声称的适应症。TGA提供了“补充药物中草药提取物等效性指南”^[10]可供参考。

2.2.4 支持传统适应症亚型所需证据水平 支持非特异性和特定传统适应症所需的证据水平:(1)传统非特异性(一般)适应症,所需的证据水平包括传统使用的两个主要证据来源。(2)传统特定适应症,至少有两个传统用途的主要证据来源以及其他相关和可信的证据可支持适应症的的特殊性。

2.2.5 选择传统适应症的考虑 选择支持传统处方的传统范式;确保支持适应症的证据是基于特定的传统经验或理论,而不是科学的临床证据;确保适应症使用与指定传统范例中使用证据相同的逻辑和术语(在药品说明书上可能附带英文术语);传统适应症不能提及特定范式中未涉及的解剖、生理或药理作用,例如“提高血红蛋白水平”;不可根据药物的科学证据暗示功效,例如“经过临床检验”;规范使用属于不同范式的专业术语,例如“湿热”是中药的一个特定术语,不适用于阿育吠陀医学;不可包括需要科学证实的适应症,例如“有助于将骨密度提高10%”;不可提及无法在特定范式内诊断

的疾病,例如:“传统上用于中药以增加骨矿物质密度”是不适当的,因为如果没有常规医学干预,就无法监测或确定骨矿物质密度的增加。

2.3 科学适应症证据要求

2.3.1 科学适应症证据的一般要求 科学证据是指可量化的数据,通常包括人体临床试验、人类流行病学研究、动物研究以及其他细胞或药理研究的报告。由于科学证据的可量化性质,在有此类数据支持的情况下,科学适应症可能意味着具有临床疗效。科学证据包括:系统评价、临床研究报告、同行评审发表的评论文章、药典和专著。如果仅进行了非临床研究、细胞或药理研究,则仅将这些研究视为不足以支持科学适应症的证据。但是,此类研究可用于为人用数据提供辅助支持。

2.3.2 支持科学适应症的主要证据来源 使用期刊文献或实验研究:在被广泛引用的期刊(影响因子 ≥ 5 ,具体要求参考“证据指南”附录2:期刊影响因子)中的经同行评议的临床研究;对与特定主题领

域相关的临床研究的系统评价,例如由Cochrane协作组织进行的综述;未发表的研究或“专有研究”(只要它们满足所要求的标准);次要来源或非临床研究,仅人体研究被认为适合于支持所列药物的适应症,从动物和体外研究中推断非人体数据所涉及的科学不确定性限制了它们的实用性,但可以使用非人类和体外研究来支持有关生物学的合理性。

使用国际认可的专著或药典,参考“证据指南”附录3。

使用临床研究来支持科学适应症:高质量,最好是多中心的随机对照试验(random controlled trials, RCT);设计良好的随机对照试验;设计良好的分析研究,最好来自多个研究小组,包括队列研究和病例对照研究。从低到高证据来源的层次为:专家意见、推荐书;观察性研究;无对照的研究或专著;小型随机对照试验;大型随机对照试验;系统评价。另外,与临床相关的证据水平见表5。

表5 与临床相关的证据水平

Table 5 Levels of evidence related to clinic

水平	干预	定义
I	II级研究的系统综述。	Cochrane综述就是这类系统评论的例子。
II	1项随机对照试验。	在1项实验中,研究人员将符合条件的人员随机分配到干预组中,以接受或不接受进行比较的1项或多项干预措施。通过比较治疗组和对照组的结局评估结果。
III	伪随机对照试验(替代分配); 并行对照的比较研究(非随机); 无并行对照的比较研究。	是1项在具有明确临床表现的受试者之间,与有效参考标准进行独立的盲法比较的研究。 并行对照的比较研究包括:非随机试验;队列研究;病例对照研究;有对照组的时间序列中断。 包括历史对照研究,两个或多个单臂研究,队列研究,病例对照研究以及无平行对照组的时间序列中断。
IV	具有测试后或测试前/测试后结果的病例系列。	对特定个体或个体组中与疾病、紊乱或病状相关的因素的深入描述。

2.3.3 评估证据与科学适应症的相关性 适应症:应确保研究与药物特定适应症有关。所有基于科学证据的适应症都必须得到主要证据的支持,例如临床研究。从动物和体外研究推断人体数据时涉及的科学不确定性限制了它们作为支持证据的有用性。但是,非人体和体外研究可用于支持有关人体潜在作用方式的生物学合理性。

剂量:对于科学适应症,推荐的剂量、持续时间或给药频率必须与支持该适应症的证据相一致。

有效成分和给药途径:证据必须与药物整体情况相关,相同的活性成分具有与所述药物相似的给药方案、剂量和给药途径。例如,对于特定的科学适应症,关注药物与科学证据中报告的处方的不同

是非常重要的(例如:使用一种新的片剂基质)。如果注意到有差异,则需要进一步的理由来说明这些数据差异。

另外还需评估证据的质量,重视试验方法、盲法和随机化设计,以及规范的统计学分析。

2.3.4 支持科学适应症亚型所需证据水平 支持非特异性和特定科学适应症所需的证据水平:(1)科学非特异性(一般)适应症,需提供相关专家委员会的描述性研究、案例系列或报告,可包括参考文献,例如药典或专论,或其他基于证据的参考文献,以支持非特定适应症。(2)科学特定适应症,所需证据水平包括从设计良好的随机对照试验中获得的证据;从设计良好的分析研究中获得的证据,最好

是从多中心或研究小组获得的证据,包括流行病学队列研究和病例对照研究;无论有无干预,从多个时间序列获得的证据,包括国家内部和国家之间的人口研究。

2.3.5 选择科学适应症的考虑 科学适应症通常由相关的人体研究得到的临床数据支持,这些数据可能已经过一些科学评估或审查。由于对它们的作用方式和(或)健康益处进行了可量化的科学研究,因此这种证据类型适合于支持登记药品的功效。科学适应症不得指定或引用传统范例。选择科学适应症:确保临床研究结果证明药物的治疗益处;确保药物中提及的任何功效仅暗示与临床研究报告的临床疗效具有相同水平的确定性。

2.4 科学证据和传统使用历史结合的证据要求(基于交叉证据的药物)

如果将具有类似治疗目的的传统成分和非传统成分(基于交叉证据的药物)组合在一起,则登记药品可能具有科学和传统适应症。每个科学或传统适应症都需要支持性证据,并且这些适应症必须表明证据来源(即传统适应症必须包括传统使用背景)。

登记药品可以具有科学和传统相结合的适应症,可能的情况包括:药物中的一种成分得到科学证据和传统使用证据的支持(即“基于交叉证据的成分”);该药物同时包含传统和非传统成分以及相关的传统和科学适应症(即“基于交叉证据的药物”)。

2.4.1 基于交叉证据的成分(科学和传统)的说明书适应症表述 某成分具有传统用法证据和科学证据,则该成分可能同时具有科学和传统的适应症。“基于交叉证据成分”的适应症举例:药物含有具有高 γ -亚麻酸含量的月见草种子油(EPO)。对此情形,可能允许的适应症为“传统西方草药用于缓解轻度湿疹/皮炎症状”,链接的症状为“舒缓/缓解皮肤炎症”、“抗炎/缓解炎症”;药品说明书上的适应症可能为“月见草籽油(EPO),传统西方草药用于缓解轻度湿疹的症状,如皮肤炎症。 γ -亚麻酸是EPO中具有抗炎特性的成分。”

2.4.2 基于交叉证据的药物的说明书适应症表述 如果药物包含多种成分,其中某些成分与科学适应症相关,而其他成分与传统适应症相关,则必须将与每种适应症相关的证据明确告知消费者。适应症只能指持有证据的整个配方或成分的特定组合。如果证据支持药物中一种或多种成分(但不是整个

药物)的健康益处,则适应症必须包括此信息。“基于交叉证据药物”的适应症举例:一种含有紫锥菊和抗坏血酸(维生素C)的药物。对此情形,可能允许的适应症为“传统西方草药用于增强/改善/促进免疫系统功能”“维护/支持免疫系统健康”。药品说明书上的适应症可能为“该药物由传统和现代成分配制而成,具有使免疫系统健康的功能。紫锥菊在传统西方草药中用于促进免疫系统功能。维生素C支持免疫系统健康。”

2.5 对不同类型适应症的证据过滤器应用

对不同类型适应症的证据过滤器应用:(1)非特异性适应症(科学型或传统型),证据要求包括至少获得两个独立的主要证据来源;应用简化的科学或传统用途的证据过滤器。一般适用于适应症是指总体健康益处,并且没有特定的健康益处,例如维生素、矿物质和营养补充剂。(2)传统型特定适应症,证据要求包括应用传统使用证据过滤器。(3)科学型特定适应症,证据要求包括应用科学证据过滤器。注:如既有传统使用证据又有科学证据,则需应用传统使用证据过滤器和科学证据过滤器提供相关证据。

2.5.1 传统使用证据过滤器 关注以下几方面的传统使用信息与申报药品的相似性:适应症、有效成分的说明(包括植物拉丁名或其他类型物质的学名,药用部位)、制备和提取方法、给药途径、剂量、剂型、给药频率、给药的持续时间、药物证据中的风险、注意事项或禁忌。如申报药物的成分与传统使用的药物成分发生了显著变化,则需进一步的信息证明该变化合理。

2.5.2 科学证据过滤器 关注科学证据与申报药品的相似性,关注的内容参考“2.5.1”。对于特定的科学适应症,如申报药物与科学证据中的药物配方存在差异(例如,使用新型片剂基质),则需进一步的信息证明该差异合理。

高质量的证据需评估的内容包括:药物成分的代表和说明、研究方法、受试者资格(纳入或排除标准)、临床设计是否随机双盲对照、样本量、控制潜在的混杂因素、参与研究的人员流失、统计分析。

3 经评估登记药品的证据指南^[1]

3.1 适应症表述模式

在适应症的表述结构组成中,“行为”和“目标”是必需具有的结构,另外对于传统适应症来说,需加“语境”的描述。具体结构为:“语境”(如适用)+“行为限定语”(可选)+“行为”+“目标限定语”

(可选)+“目标”+“适应症限定语”(可选)。其中“适应症限定语”的使用要求申请人为其药物持有更具

体的证据。

适应症的表述模式见表6。

表6 适应症表述的结构
Table 6 Structure of indications

结构组成	释义	示例
行为	产品的作用、效果、机理或益处。	减少、减轻、支持、增加、维护等。
行为限定语	确保功效声明符合申请人持有的证据水平。通常是疗效的说明。	有助于、短暂缓解等。
目标	生理/心理因素或过程;疾病、病况、缺陷或伤害。	总体健康状况、头痛、肌肉痉挛、发烧、疼痛等。
目标限定语	确保目标符合申请人持有的证据。	轻度、症状、健康/正常、中度、额外的等。
适应症限定语	可能提供与申请人持有的证据有关的信息。包括指定目标人群和(或)使用时间。	老年人、体育运动员、女性、剧烈运动后等。
语境	为申请人持有传统使用证据的适应症明确了传统范例。	传统西方草药

3.2 经评估登记药品的适应症

3.2.1 中级风险(主要)适应症 中级风险适应症只能用于经过TGA上市前评估的产品。被评估的药物必须至少具有一种获批的中级风险适应症。中级风险适应症可以与单个成分或整个药物相关联,前提是成品的证据支持该适应症,即中级适应症是否与特定成分(例如叶酸)相关,需提供该成分临床试验和(或)生物药剂学研究的证据,而不是该成分基于文献的证据。由于经评估登记药品的所有适应症都必须得到科学证据的支持,因此,属于现代医学之外的适应症(“传统适应症”)不适合作为中级风险适应症。但是,它们可以作为辅助适应症包含在产品中。

中级风险适应症可能包含以下2种情形。

(1)预防、治愈或减轻非严重疾病、病状、缺陷或伤害:这类适应症对于非严重疾病、病状、缺陷或伤害,可降低风险、频率、持续时间或严重性;缓解或减轻症状;提供完整的解决方案。例如“防止肌肉痉挛和抽搐”“减轻轻度皮炎”“防止唇疱疹”。

(2)严重疾病、病况或缺陷:这类适应症可能涉及缓解或减轻症状,而不暗示解决、治愈、缓解(减轻严重程度)或预防疾病、病症或缺陷。例如“减少耳鸣症状”“缓解类风湿关节炎症状(例如炎症和疼痛)”“减轻胃食管反流病的症状”。

3.2.2 低风险(次级)适应症 与经评估登记药品一起使用的所有低风险(次级)适应症都需要TGA进行上市前评估。申请人必须提交支持这些适应症的证据以及为支持中级风险(主要)适应症而提交的证据。支持经评估登记药品的低风险(次级)适应症所需的证据水平与标准登记药物的要求一致。如成品的证据支持这些适应症,低风险(次级)

的适应症可以与单个成分或整个药物相关联。

低风险(次级)适应症可能包括以下3种情形:(1)与单个成分或整个药物相关联。如果适应症与药物配方中的特定成分有关,则该成分应与药物说明书上的该适应症有关;(2)具有一般性(非特定性)或特定性。一般适应症是与健康维护以及与特定病症无关的症状的补充或缓解(例如“有助于舒缓皮肤干燥”)有关的适应症。特定适应症是指指明的病症或症状,健康改善或特定的治疗作用(例如“有助于减轻消化不良”);(3)包括科学适应症和传统适应症,需有科学证据证明所有适应症的功效,并有证据表明在传统情况下对传统适应症的使用。

3.2.3 科学适应症 科学适应症是指现代医学范例,并得到人体临床试验、观察性研究和(或)系统评价得出的定量科学数据的支持。科学适应症不能暗示隐含健康利益的确定性要比支持证据所保证的要高,即“临床”和“科学”与“已证实”“已测试”“已试验”等术语相结合是不适用的,除非有来自产品的可靠临床试验的明确数据支持;不能指传统范式,或基于传统或历史用途的证据。例如“有助于缓解轻度皮炎”“有助于维持血液中的维生素D水平”“有助于产生健康红细胞”。

3.2.4 传统适应症 传统适应症是那些在现代医学之外的公认范式。这些措施包括传统中药、原住民和托雷斯海峡岛民的治疗方法、阿育吠陀医学和西方草药。传统适应症必须基于特定范例中的长期使用(超过3代~75年)。传统用途应在国际公认的传统药物证据中广泛记录。

所有经评估登记药品的适应症都必须有临床疗效的科学证据支持。如果指征的治疗用途得到功

效相关的科学证据支持,则可以在传统情况下声明使用。例如,如得到证据支持,即有科学证据表明该产品可缓解相关的胃部疾病,且有印度草药医学使用传统的证据,则可以表述为“传统印度草药疗法用于缓解胃部不适”。

传统适应症不得提及科学术语,或使用属于其他传统范式的术语;不得提及传统范式中未涉及的,或需要科学证实的解剖、生理或药理作用(例如“降低胆固醇”);不得提及在该范式内无法诊断的适应症。

3.3 经评估登记药品的申请类别

根据申报药品与已上市的经评估登记药品的相似程度,将经评估登记药品分为3个申请类别:L(A)1-L(A)3。

3.3.1 申请类别:L(A)1 除了申报药品与已上市经评估登记药品存在允许的差异外(详见表7),还必须满足以下条件:(1)参比制剂已通过TGA进行了全面评估。(2)参比制剂符合所有相关要求和标准,以及默认的药典(英国药典、欧洲药典、美国药典-国家处方集中的任意一种)。(3)说明书、适应症和配方需反映经全面评估的参比制剂。

表7 申报药品与已上市经评估登记药品允许的差异

Table 7 Permitted differences between proposed drugs and approved assessed listed medicines

项目	描述
供应商信息	调味剂、芳香剂、着色剂变体的供应商可不同于参比制剂。
药名	申报的药品名称必须与参比制剂不同。
生产场所	申报药品的生产场所可与参比制剂有所不同,需提供GMP证明性文件。
味道/气味/颜色变化	只有调味剂、芳香剂和(或)着色剂可有所不同,且总差异不能超过总制剂的2%w/w或w/v。申报的新辅料需包含在“许可成分清单”中。
包装尺寸	在固体剂型不改变容器材料的情况下可以与参比制剂有所不同。
说明书	除药品名称、样式、包装尺寸、申请人信息和徽标以外,申报药品的说明书必须与参比制剂相同。
成品质量标准/性状	除调味剂、芳香剂、着色剂(包括印刷油墨)外,成品质量标准必须与参比制剂相同。只有是新的调味剂、芳香剂、着色剂的直接结果时,性状才能与参比制剂有所不同。或可在压纹、印刷方面有所不同。

3.3.2 申请类别:L(A)2 该类别适用于仿制药或具有可比性的国外监管机构(Comparable Overseas Regulator, COR)证明其功效的药物。

申报的仿制药必须具有与参比制剂相同的特征:相同数量的活性成分(药物强度相同)、剂型、使用说明、适应症、安全性和疗效。仿制药必须具有与参比制剂一致的生物等效性,提供使用特定成分组合的理由(包括潜在的相互作用)。

具有可比性的国外监管机构评估药物的指南尚在制定中。

3.3.3 申请类别:L(A)3 该类别包括L(A)1或L(A)2未涵盖的所有产品,并且申报的药品是需要全面评价疗效的新药;或是已上市经评估登记药品的变体,包含的情况为下列情况之一:不同的活性成分、不同强度(即有效成分的数量)、不同的适应症(减少适应症的情况除外)、不同剂型、不同的辅料。

3.4 经评估登记药品的证据要求和标准

3.4.1 确定药品疗效的方法 每个申请类别都有确定药品疗效的不同方法,见表8、9。表9中方法2A和2B通常不适用于草药、草药提取物、生物来源

的物质或复杂的化学混合物。这是由于以下事实:药品具有变化程度较高的化学组成,并且在许多情况下,缺乏已知活性成分,使得难以准确地描述药物的生物学特性。

3.4.2 证据标准 研究类型包括临床试验(平行分组设计、交叉设计、多中心研究、析因设计)、系统评价、观察性研究(队列研究、病例对照研究)、比较研究(非对照)、非系统评价、适用于L(A)2申请的具有可比性的国外监管机构(COR)报告、科学或传统参考文献。

TGA制定了证据等级和最低证据框架,见表10、11。

为了满足上述最低证据要求,证据应包含独立的信息来源,例如,2个引用相同临床试验的出版物或信息不被视为两个独立的信息来源。

另外值得注意的是,TGA要求提交支持适应症的研究必须具有至少80%的统计效力。对于适应症的研究,观察到的差异的P值应<0.05,并且95%的置信区间应仅包括具有临床意义的结果。可参考的指导原则为“良好临床实践指南说明——附有TGA注释”^[12]、“临床试验一般注意事项指导说明”^[13]、“临床

表8 申报类别和疗效要求概述

Table 8 Overview of application categories and efficacy requirements

申请类别	产品类别	确定疗效的方法
L(A)1	除表x中的允许差异外,其他需与已上市经评估登记药品相同	评估说明书; 有参比制剂可进行比对。
L(A)2	经全面评估的登记药品的仿制药	符合生物药剂学和药代动力学研究要求;使用特定成分组合的合理性,包括潜在的相互作用。
L(A)3	与具可比性的国外监管机构(COR)评估的药物相同	COR评估指南尚在制定中
-L(A)1或L(A)2未涵盖的产品	任何类型的产品(包括传统药物、草药、益生菌和常规药物)	方法1
-包括新产品或已上市经评估登记药品的变体	高纯度的化学物质(即单一化学成分、精制的化学混合物、前药、氨基酸、维生素和矿物质)	方法2A
	符合生物豁免要求的产品和不需要进行生物药剂学研究或临床疗效研究的药物	方法2B

表9 确定经评估登记药品疗效的方法

Table 9 Methods for determining the efficacy of assessed listed medicines

项目	方法1	方法2A	方法2B
适用产品类型	所有类型(包括传统药物、草药、益生菌和常规药物)	具有全身作用的高纯度化学物质(即单一化学成分、精制的化学混合物、前药、氨基酸、维生素和矿物质)	有生物豁免支持,或不需要生物药剂学或临床疗效研究。
科学信息主体	成品或所有有效成分和配方的完整文献报告	所有有效成分和配方的完整文献报告	
已发表的研究或临床研究报告	成品的疗效证据	每种有效成分的疗效证据	
生物药剂学和药动学证据	通常不需要	通过以下方式确定产品配方疗效证据: a. 与已上市品种的生物等效性数据(包括通过溶出度数据释放的证据和通过生物利用度数据吸收的证据); b. 在某些情况下,相对溶出度(相对于既定数据)表明活性成分的释放,并具有生物等效性的科学依据。	体外溶出/释放测试或药代动力学研究证明体内药物的释放和活性成分在作用部位的疗效。 对方法进行科学证明,并在适当情况下对方法进行验证。
配方	所有方法都必须说明使用成分特定组合的合理性,包括成分之间的潜在相互作用。		

表10 经评估登记药品的证据等级

Table 10 Evidence level of assessed listed medicines

A类	B类	C类	D类
双盲随机对照试验(包括交叉试验)	观察性研究,例如队列研究和病例对照研究	非系统的广义评价(包括数据库)	传统参考文献
系统评价	比较研究(非对照)	公开的国际监管机构文章 循证参考文献(科学) 科学专著	草药专论 草药药典 本草 公开的国际监管机构文章(仅传统)

表11 经评估登记药品的最低证据要求

Table 11 Minimum evidence requirements for assessed listed medicines

适应症	主要(中级风险)	次级(低风险)	次级(低风险)
适应症类型	科学的	科学的	传统的
所需证据等级	至少A类,或至少2个B类和1个C类	非特定适应症:至少2个B类或两个C类 特定适应症:至少A类,或至少1个B类和两个C类	非特定适应症:至少两个D类支持传统使用 特定适应症:至少2个D类支持传统使用,以及C类或D类的可支持该特定传统适应症的其他证据

试验统计原则指导说明”^[14]、“在临床试验中选择对照组的指导说明”^[15]、“验证性临床试验中缺少数据的指南”^[16]。

3.4.3 生物药剂学和药代动力学研究 本部分研究可参考“指南15:生物药剂学研究”^[17]、“经评估的上市药物申请通过初步评估的强制性要求”^[18]。

(1)新产品(起全身作用)对于L(A)3申请,具有全身作用的口服产品应研究以下几个方面:①产品崩解的速率和程度,以及活性成分的溶解速率和程度。②活性物质通过肠道膜的速率和程度——由诸如活性物质的理化特性等因素决定的过程,包括其脂溶性、扩散性和与肠道壁中活性转运蛋白以及辅料的相互作用。③胃排空/肠道运输的速度。④肝脏中首过代谢的程度——如果发生首过代谢,该物质的一部分会在剩余部分进入全身循环之前被清除。

速释口服剂型需提交的研究(或不需要此类研究的有力的科学证据)包括:①进行研究以确定所申报的配方是最佳的(例如,可比的生物利用度研究与药物口服溶液的比较)。②拟申报配方与关键临床配方之间的生物等效性研究。③申请中各药物强度之间的生物等效性研究(如适用)。④食物作用研究。

改良释放口服剂型(包括延迟、持续和组合释放产品),除提交速释口服剂型所需的研究外,还需提交以下研究(或不需要此类研究的有力的科学证据):①稳定状态与适当的速释参比制剂。②体外和体内相关性研究。③体外研究证明在酒精存在下无剂量下降的效应。

(2)仿制药品对于L(A)2申请以及某些情况下的L(A)3申请,仿制药与参比制剂对以下几个方面进行对比:具有相同数量的治疗活性物质(药物强度相同),其质量与比较药物中所用的物质相似;具有相同的药物形式;具有生物等效性;具有相同的安全性和疗效。有两种方法可证明生物等效性:①如以前未对参比制剂进行生物利用度评估,则需对参比制剂和申报药品进行生物利用度研究。②通过TGA对参比制剂的生物利用度进行评估时,要考虑参比制剂和申报药品在整个生理pH值之间的相似溶出曲线,以建立生物等效性。

与参比制剂具有相同辅料的仿制药需提供的资料:包括辅料的相同配方的证据;在生理pH值下,参比制剂和申报药品之间的溶出曲线相似情况。可参考“生物等效性研究指南”^[19]。

符合基于生物药剂学分类方案(Biopharmaceuticals Classification Scheme,BCS)的生物豁免要求的仿制药。BCS根据溶解度和渗透性(吸收)将活性物质分为4类:BCS I类(高溶解度、高渗透性)、BCS II类(低溶解度、高渗透性)、BCS III类(高溶解度、低渗透性)、BCS IV类(低溶解度、低渗透性)。对于含有高溶解度、高渗透性(即BCS I类物质)且快速溶解的活性物质的产品可考虑用于生物豁免。通常不支持BCS II-IV类物质或配方更复杂产品(例如延长释放片剂)的生物豁免。更多信息可参考“速释口服固体剂型的生物豁免指南”^[20]。

(3)无需生物药剂学研究的产品对于某些L(A)2和L(A)3申请,即使在没有参比制剂的情况下,也有产品不需要进行生物药剂学研究,包括以下情形:①口服水溶液含有与当前评估产品相同浓度的相同活性物质,并且不含任何可能影响活性成分在体内的溶解度、体内稳定性、胃部通过或吸收的辅料。②不被全身或局部吸收的口服药物(例如益生菌、不易消化的聚合物、口服混悬剂等)。③活性物质未被全身或局部吸收的局部应用产品。④配方的变化仅涉及味道、气味和(或)颜色(包括印刷油墨)的微小变化(即占总配方的2%)的产品。但是,可能需要提供生理pH的溶出曲线。⑤改变配方;体内吸收率和吸收程度与体外溶出度之间具有可接受的相关性的药物,且新配方药物的体外溶出度与批准的AUST L(A)药物相当(在用于确定相关性的相同测试条件下)。

4 结语

4.1 TGA对药品注册申报和管理的要求

登记药品、经评估登记药品属于简化注册的申报途径,基于“许可成分清单”、“许可适应症清单”进行申报。TGA从药用物质的安全性角度考虑,制定了“许可成分清单”;从适应症的风险程度考虑,将适应症分为3级,并以低风险适应症为基础,制定了“许可适应症清单”。登记药品的药用物质需收录于“许可成分清单”,且适应症需收录于“许可适应症清单”;经评估登记药品的药用物质需收录于“许可成分清单”,而适应症应含至少一种未收录于“许可适应症清单”的中级风险适应症。TGA将适应症按传统/科学,非特异性(一般)/特定两个维度,划分出四种类型:传统非特异性适应症、科学非特异性适应症、传统特异性适应症、科学特异性适应症。对于4种类型的适应症,TGA对此各有不同的证据要求,不同的功能表述要求,并规定了可接

受的不同证据来源。其中传统适应症多与草药、传统药物有关,TGA强调了对于传统适应症应使用传统范式进行适应症的功效表述,例如中药的传统应用,在未提供科学证据的前提下,应使用功能主治对中药疗效进行表述,并且可以是非特异性的健康益处,即不明确特定适应症。也存在科学和传统相结合的适应症,例如药物中某一成分同时具有科学和传统使用证据的支持,或药物包含具有科学证据支持的成分和具有传统使用证据支持的成分。

对于登记药品,TGA关注传统/科学证据与申报药品在适应症、有效成分、制备和提取方法、给药途径、剂量、剂型、给药频率、给药的持续时间、药物证据中的风险、注意事项或禁忌等方面的可比性,并注意证据的来源及质量。

对于经评估登记药品,TGA制定了3种申请途径,分别为新产品(L(A)3申请)、仿制药(L(A)2、L(A)1申请)。申报的中级风险适应症必须提供科学证据,属于科学适应症,且需提供人体研究数据证明其疗效。与参比制剂差异小的仿制药,通过L(A)1途径申报,该途径无需提供生物药剂学和药代动力学研究资料;与参比制剂有一定差异的仿制药,通过L(A)2途径申报,该途径需提供生物药剂学和药代动力学研究资料;新产品通过L(A)3途径申报,如果药物组成是草药、草药提取物、生物来源的物质或复杂的化学混合物,以及符合生物豁免要求的产品,可无需提供生物药剂学和药代动力学研究资料。通过是否需提供生物药剂学和药代动力学研究资料可看出,草药、草药提取物组成的药品,可通过仿制药L(A)1或新药L(A)3途径申报。草药类药品如果为仿制药,需满足2个条件:(1)有参比制剂;(2)与参比制剂的差异小,且在许可范围内。

4.2 给中药注册监管的启示

TGA对登记药品及经评估登记药品的注册申报和证据要求,给我国中药注册监管以下3点启示:

(1)登记药品的“许可成分清单”“许可适应症清单”的应用,可增加低风险适应症的中药新药获批数量,可考虑借鉴该方式对低风险适应症的中药新药实行备案登记管理,同时与医疗机构中药制剂的备案制度、保健品/功能性食品的相关注册制度相协调。

(2)对于经评估登记药品的仿制药L(A)1申请途径,可考虑借鉴该方式为中级风险适应症中药OTC品种的仿制提供支持。选择药品成分安全性

高的,不良反应少的,具临床价值的OTC品种进行仿制。需确定被仿品种的参比制剂,并制定可接受的与参比制剂相比的差异范围。

(3)对于经评估登记药品的新药L(A)3申请途径,可考虑借鉴该方式为中级风险适应症中药新药的简化申请提供支持。特别具有参考意义的是,此种类型的申请路径有可能为无特定适应症的证候类中药或民族药提供支持。即该类新药的功效可仅表述为功能主治,并且无需明确特定适应症。申报的中级风险适应症必须提供科学证据,且需提供人体研究数据证明其疗效。

参考文献

- [1] TGA. How we regulate medicines [EB/OL]. (2019-06-20) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/how-we-regulate-medicines>.
- [2] TGA. The three-tiered risk-based framework for complementary medicines [EB/OL]. (2018-03-27) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/three-tiered-risk-based-framework-factsheet.pdf>.
- [3] TGA. Therapeutic Goods (Permissible Ingredients) Determination (No. 2) 2019 [EB/OL]. (2019-09-02) [2020-01-05]. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019C00748>.
- [4] TGA. Poisons Standard October 2019 [EB/OL]. (2019-09-06) [2020-01-05]. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019L01197>.
- [5] TGA. Therapeutic Goods (Permissible Indications) Determination (No.1) 2019 [EB/OL]. (2019-02-28) [2020-01-05]. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019L00262>.
- [6] TGA. What does 'TGA assessed' mean on my medicine label? [EB/OL]. (2019-06-20) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/what-does-tga-assessed-mean-my-medicine-label>.
- [7] TGA. Assessed listed medicines pathway for complementary medicines [EB/OL]. (2019-06-12) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/assessed-listed-medicines>.
- [8] TGA. Listed medicines: The role of Australia's medicines regulator [EB/OL]. (2013-06-27) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/community-qa/listed-medicines-role-australias-medicines-regulator>.
- [9] TGA. Guidelines on the evidence required to support indications for listed complementary medicines [EB/OL]. (2019-02-01) [2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/evidence-guidelines.pdf>.
- [10] TGA. Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines [EB/OL]. (2011-02-21) [2020-

- 01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/cm-herbal-extracts-equivalence.pdf>.
- [11] TGA. Assessed listed medicines evidence guidelines [EB/OL]. (2018-08-17)[2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/assessed-listed-medicines-evidence-guidelines.pdf>.
- [12] TGA. ICH Guideline for Good Clinical Practice [EB/OL]. (2018-06-25)[2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/publication/note-guidance-good-clinical-practice>.
- [13] EMA. Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-03-01)[2020-01-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-8-general-considerations-clinical-trials-step-5_en.pdf.
- [14] EMA. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials [EB/OL]. (1998-09-01)[2020-01-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.
- [15] EMA. Note for Guidance on Choice of Control Groups in Clinical Trials [EB/OL]. (2001-01-01)[2020-01-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf.
- [16] EMA. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials [EB/OL]. (2010-07-02)[2020-01-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-missing-data-confirmatory-clinical-trials_en.pdf.
- [17] TGA. Guidance 15: Biopharmaceutic studies [EB/OL]. (2015-04-02)[2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-15-biopharmaceutic-studies.pdf>.
- [18] TGA. Mandatory requirements for an assessed listed medicine application to pass preliminary assessment [EB/OL]. (2018-03-27)[2020-01-05]. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/mandatory-requirements-assessed-listed-medicine-application-pass-preliminary-assessment.pdf>.
- [19] EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence [EB/OL]. (2010-01-20) [2020-01-05]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
- [20] FDA. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [EB/OL]. (2017-12-22) [2020-01-05]. <https://www.fda.gov/media/70963/download>.